

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07H 19/04, A61K 31/70, C07D 405/04, 473/00, A61K 31/505, 31/52	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/07287 (43) Date de publication internationale: 16 mars 1995 (16.03.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01066 (22) Date de dépôt international: 9 septembre 1994 (09.09.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/10798 10 septembre 1993 (10.09.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cédex 16 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GOSSELIN, Gilles [FR/FR]; Bâtiment F1, Résidence Parc des Arceaux, 83, rue Calvin, F-34080 Montpellier (FR). IMBACH, Jean-Louis [FR/FR]; Impasse des Luques, Rue de Las-Sorbes, F-34000 Montpellier (FR). AUBERTIN, Anne-Marie [FR/FR]; 2, rue de Saint-Quentin, F-67000 Strasbourg (FR). SOMMADOSSI, Jean-Pierre [FR/FR]; 5075 Greystone Way, Birmingham, AL 35242 (US). SCHINAZI, Raymond, F. [FR/FR]; 1524 Regency Walk Drive, Decatur, GA 30033 (US). (74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: 2' OR 3'-DEOXY AND 2'-DIDEOXY- β -L-PENTAFURANONUCLEOSIDE COMPOUNDS, METHOD OF PREPARATION AND APPLICATION IN THERARY, ESPECIALLY AS ANTI-VIRAL AGENTS (54) Titre: COMPOSES 2' OU 3'-DEOXY- ET 2', 3'-DIDEOXY- β -L-PENTOFURANONUCLEOSIDES, PROCEDE DE PREPARATION ET APPLICATION THERAPEUTIQUE, NOTAMMENT ANTI-VIRALE (57) Abstract Method for the stereospecific preparation of 2' or 3' deoxy and 2', 3'-dideoxy- β -L-pentafuranonucleoside compounds. 2' or 3' deoxy and 2', 3'-dideoxy- β -L-pentofuranonucleoside compounds are also described. Finally, the invention concerns the use of these compounds, and particularly 2', 3' dideoxy- β -L-5-fluorocytidine, as drugs, and especially as anti-viral agents. (57) Abrégé La présente invention a pour objet un procédé de préparation stéréospécifique de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides. La présente invention concerne également des composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3' didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides. La présente invention concerne enfin l'utilisation de ces composés et notamment de 2', 3'-didéoxy- β -L-5-fluorocytidine à titre de médicaments et notamment à titre d'agents anti-viraux.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Biélorus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSES 2' OU 3'- DEOXY- ET 2', 3'-DIDEOXY- β -L-
PENTOFURANONUCLEOSIDES, PROCEDE DE PREPARATION ET
APPLICATION THERAPEUTIQUE, NOTAMMENT ANTI-VIRALE.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation stéréospécifique de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne également des composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3' didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne enfin l'utilisation de ces composés à titre de médicaments et notamment à titre d'agents anti-viraux.

A ce jour, la synthèse et l'évaluation biologique des analogues nucléosidiques de configuration L ont fait l'objet de certains travaux, mais jusqu'à récemment, les activités de la plupart des nucléosides étaient uniquement associées à celles de leurs isomères D [A. Holy, in Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and their Components (Proceedings of the International Conference Held in Dymaczewo near Poznan, Poland on September 13-17, 1976), Polish Academy of Sciences, Poznan, 1976, p. 134, et références citées]. Cependant, récemment, la β -L-Thymidine [S. Spadari, G. Mage, F. Focher, G. Ciarrocchi, R. Manserwigi, F. Arcamone, M. Capobianco, A. Carcuro, F. Colonna, S. Iotti et A. Garbesi, J. Med. Chem. 35, 4214 (1992)] et la 2', 3'-didéoxy- β -L-cytidine (β -L-DDC) [M. M. Mansuri, V. Farina, J.E. Starret Jr., D.A. Benigni, V. Brankovan et J.C. Martin, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1, 65 (1991)] ont été montrées comme exerçant une activité antivirale relativement limitée en cultures cellulaires contre, respectivement, les virus herpès simplex (HSV) et le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), ce dernier étant l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

En réalité, la β -L-DDC a été préalablement rapportée de façon contradictoire comme, d'une part, ne présentant aucune activité contre le HIV [M. Okabe, R.C. Sun, S. Y.-K. Tam, L.J. Todaro et D.L. Coffen, J. Org. Chem. 53, 4780 (1988)] et, d'autre part, exhibant une activité modérée toujours contre le HIV [$IC_{50} = 0,66 \cdot 10^{-6} M$ en culture cellulaire CEM: M.M. Mansuri, Y. Farina, J.E. Starret Jr., D.A. Benigni, V. Brankovan et J.C. Martin, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1, 65 (1991)].

D'autre part, des analogues d'isomères L de l'AZT ont été testés et sont apparus comme inactifs comme agent anti-HIV [J. Org. Chem. 56, 3591 (1991)].

C'est pourquoi en série isomérique β -L des analogues nucléotidiques de type dioxolanyl [H.O. Kim, R.F. Schinazi, K. Shanmuganathan, L.S. Jeong,

J.W. Beach, S. Nampalli, D.L. Cannon et C.K. Chu, J. Med. Chem., 36, 519 (1993) et références citées] et de type oxathiolanyl [L.S. Jeong, R.F. Schinazi, J.W. Beach, H.O. KIM, S. Mampalli, K. Shanmuganathan, A.J. Alues, A. McMillan, C.K. Chu et R. Mathis, J. Med. Chem. 36, 181 (1993), et
 5 références citées] ont été proposés qui se sont avérés présenter une activité anti-HIV.

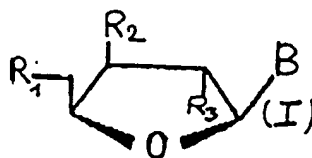
La présente invention fournit de nouveaux composés analogues nucléosidiques d'anomérisation β et de configuration L. Parmi ces L énantiomères, un petit nombre d'exemples de β -L-2', 3'-
 10 didéoxynucléosides ont été rapportés dans la littérature, mais selon des procédés de synthèse impliquant toujours une séparation des anomères α . [Brevet EP 352 248 A1 24 Jan. 1990 (CA: 113 (5), 41231 w (1990)); Brevet EP 285 884 A2 12 Oct. 1988 (CA: 111 (3), 23911x (1989))] et/ou de leurs enantiomères D. [Brevet JP 02 069 469 A2, 8 mars 1990 (CA: 115 (1), 8560w
 15 (1991)); Brevet JP 0 222 9192 A2, 11 septembre 1990 [CA: 114 (11), 102709c (1991)]; Brevet JP 0206 9476 A2 8 mars 1990 [CA: 113 (11), 97977m (1990)]; L Kaulina, E. Liepins, M. Lidaks et R.A. Zhuk, Khim. Geterstsikl - Soedin. (1), 101 (1982) [CA: 96 (17), 143 248e (1982)], obtenus de façon concomitante, de sorte que leur stéréospécificité ou leur pureté isomérique peut être
 20 mise en doute.

En particulier, le brevet EP 352 248 décrit un procédé de synthèse par condensation d'un sucre et d'une base purique ou pyrimidique.

Toutefois, dans le brevet EP 352 248, le composé sucre de départ possède un hydrogène ou un halogène en position 2', de sorte que la
 25 condensation avec la base B conduit à un mélange d'anomères α et β .

La présente invention fournit un procédé qui permet de préparer de façon stéréospécifique les composés β -L-2', 3'-didéoxy nucléosides. Il est apparu après évaluation de leur potentialité en tant qu'agent antiviral, plus particulièrement vis-à-vis du VIH, que certains de ces composés
 30 stéréoisomères étaient particulièrement actifs.

La présente invention a donc tout d'abord pour objet un procédé de préparation de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranocycléosides de formule I:

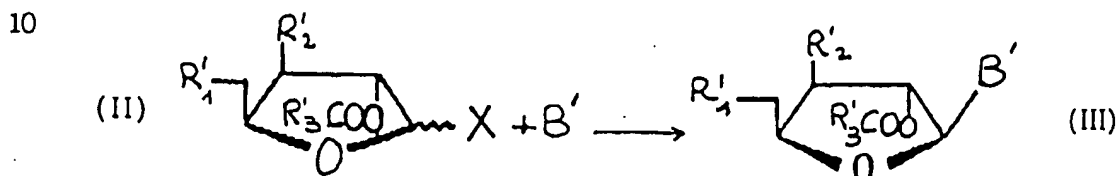


dans laquelle

- B représente une base purique ou pyrimidique;
- R_1 représente OH;
- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre H ou OH;
- 5 - l'un au moins de R_2 et R_3 représente H;

caractérisé en ce que on réalise les étapes suivantes:

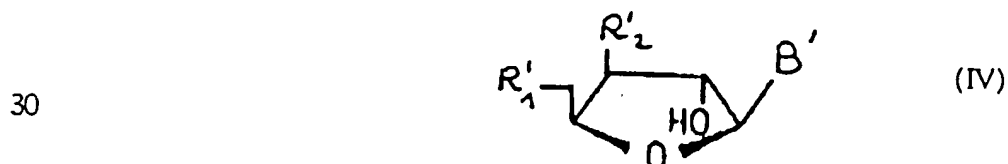
- 1) on condense un composé de formule (II) avec la base B pour obtenir le composé de formule (III)



15

formules (II) et (III) dans lesquelles

- R'_1 et R'_2 ont les significations données pour R_1 et R_2 excepté que quand R_1 et R_2 représentent OH, ledit groupe OH est protégé par un groupe protecteur tel qu'un groupe acyle, benzoyle, benzyle ou silyle,
- 20 - R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 ou un radical phényl, éventuellement substitués,
- X est un groupe partant tel que Cl, Br, I ou un groupe acyloxy ou alkoxy en C_1 à C_5 ,
- B' est une base purique ou pyrimidique B éventuellement convenablement protégée,
- 25 2) l'on élimine le groupe R'_3 CO en position 2' par déacétylation de manière à obtenir un groupe OH et un composé de formule



- 3) éventuellement, on élimine le groupe OH en position 2';

4) l'on déprotège, le cas échéant, les groupes R'_1 et R'_2 et la base B' de manière à obtenir les composés de formule (I).

La présence d'une protection acyle en position 2' entraîne un couplage stéréospécifique avec la base hétérocyclique conduisant stéréospécifiquement à l'anomère β de nucléoside au cours de la glycosylation selon les règle "trans" de Baker, car il induit la formation d'un acyloxonium intermédiaire.

N'importe quelle base hétérocyclique peut être condensée avec le sucre (II). On cite en particulier B représente l'une des bases l'adénine, la guanine, l'hypoxanthine, l'uracile, la thymine ou la cytosine, ces bases pouvant être substituées notamment par halogène en position 5 pour l'uracile et la cytosine.

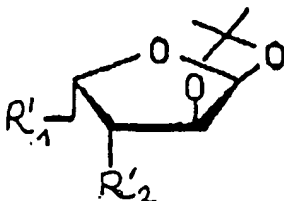
Pour chaque type de base, les conditions de condensation glycosidique en synthèse nucléosidique sont multiples et bien connues de l'homme de l'art.

Au lieu de l'étape 3) d'élimination ci-dessus, on peut effectuer une substitution du groupe OH par un groupe N_3 , F ou NH_2 avec alors une inversion de configuration sur le carbone considéré. On obtient alors des composés de formule (I) avec $R_2 = N_3$, F ou NH_2 avec la Configuration inverse de celle représentée à la formule (I).

De préférence, dans les composés (II) et (III), R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 , de préférence CH_3 .

Ainsi, on peut préparer les composés (II), dans lesquels on prépare le composé (II) di-O-acétylé en position 1, 2, dans lequel X et R'_3COO représentent un groupe O-acétylé par acétolyse du composé 1, 2 isopropylidène-L-xylofuranose de formule (V)

(V)



Cette réaction se fait en deux temps:

- a) en milieu acide CH_3COOH 85% et H_2SO_4 , puis
- b) avec $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ dans la pyridine.

De préférence, R'_2 et $\text{R}'_3\text{COO}$ sont différents, en particulier R'_2 est un groupe O-benzoyl et $\text{R}'_3\text{COO}$ est un groupe O-acyle.

Ainsi, il est possible de déprotéger sélectivement l'alcool en position 2' au moyen d'hydrazine hydratée à l'étape 2) ci-dessus.

Le Schéma I reprend les différentes étapes de synthèse de composés de formule (I) dans laquelle R_2 et R_3 représentent H ou OH en détaillant les conditions réactionnelles de l'homme de l'art. On peut introduire les composés de formule (I) sur les groupes N_3 , F et NH_2 par substitution à la place du groupe OH avec inversion de configuration.

Dans le Schéma I, à partir du L-xylose commercial, deux voies de synthèse sont décrites, toutes deux impliquant l'obtention préalable d'un L-pentofuranose (composés 3 et 14) convenablement protégé et possédant en position 2 un groupement O-acyl participant induisant au cours des réactions de glycosylation la géométrie 1', 2'-Trans désirée pour le nucléoside obtenu (B.R. Baker, in The Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines, G.E.W. Wroldstentolme et C.M. O'Connor Eds, Churchill London, p. 120 (1957)). On parvient au sucre 3 et 14 à partir du L-xylose qui est transformé en 1, 2-isopropylidène-L-xylorurannose dont l'acétolyse conduit au dérivé di-O-acétylé en 1, 2.

Le composé 1 est obtenu en deux temps à partir d'acétone en présence de sulfate de cuivre puis en milieu acide.

Le composé 1 est mis à réagir avec du $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ dans de la pyridine pour obtenir le un intermédiaire dont les groupes OH en position 5' et 3' sont protégés par un benzoyle. Cet intermédiaire protégé est acétolysé en milieu acide (CH_3COOH 85%, H_2SO_4) puis en présence d'anhydride $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ dans la pyridine pour donner le composé 3.

La première voie de synthèse consiste à condenser le 1, 2-di-O-acétyl-3, 5-di-O-benzoyl-L-xylofuranose (3) avec une base hétérocyclique. La nature du groupement protecteur acétyle du sucre 3 en position 2' entraîne un couplage stéréospécifique conduisant à l'anomère β . le groupement protecteur en position 3' étant différent, on peut ensuite désacétyler sélectivement en position 2' au moyen

d'hydrazine hydratée dans de la pyridine en milieu acide le β -L-xylofuranosyl nucléoside 4 totalement protégé obtenu, conduisant ainsi au composé 5. Ce dernier est ensuite transformé en son dérivé thiocarbonyl qui est soumis à une réaction de déoxygenation radicalaire de type Barton selon un procédé expérimental déjà utilisé en série D (M.J. Robins, D. Nadej, F. Hansske, J.S. Wilson, G. Gosselin, M.C. Bergogne, J.L. Imbach, J. Balzarini et F. De Clercq, Can. J. Chem. 66, 1258 (1988)), pour donner le composé 6. La réduction radicalaire de Barton consiste à substituer l'hydrogène de la fonction alcool par un groupement C(S)X(X = imidazole, phénoxy...) puis à réduire la fonction ROC(S)X par rupture homolytique au moyen de Bu₃SnH et d'AIBN. Le composé 6 est débenzoylé pour conduire au 2-déoxy- β -L-thréo-pentofuranosyl nucléoside 7. Une protection sélective de l'hydroxyle primaire 5' conduit au dérivé 8 qui est soumis à une déoxygenation en 3' selon le procédé de type Barton. 15
Finalement, le composé 9 résultant est déprotégé en 5' pour donner le 2', 3'- β -L-pentofuranosyl nucléoside 10.

La deuxième voie de synthèse implique la préparation préalable du 1, 2-di-O-acétyl-3-déoxy-5-O-benzoyl-L-erythro-pentofuranose (14), à ce jour inédit. Pour ce faire, le 1, 2-di-O-isopropylidène- α -L-xylofuranose (1), 20
obtenu en deux étapes à partir du L-xylose et qui est un intermédiaire dans la synthèse du sucre 3 utilisé dans la première voie, est sélectivement benzoylé en position 5 pour donner le composé 11. Ce dernier est converti en son dérivé thiocarbonylé 12 qui est déoxygené au moyen de triméthylsilylsilane (D.H.R. Barton, D.O. Jang et J. Cs. Jaszberenyi, 25
Tetrahedron, 49, 2793 (1993)) pour conduire au composé 13. Ce composé 13 est déacétoné dans de l'acide acétique aqueux en présence d'acide sulfurique, et l'intermédiaire résultant n'est pas isolé, mais directement acétylé par de l'anhydride acétique dans de la pyridine pour conduire au sucre recherché 14. La condensation de 14 avec un aglycone purique ou 30
pyrimidique conduit au nucléoside protégé 15 qui peut soit être totalement déacétylé au moyen de méthylate de sodium ou d'ammoniac en solution dans le méthanol pour conduire au 3-déoxy- β -L-érythro-pentofuranosyl nucléoside 16, soit être sélectivement déacétylé en 2' au moyen de méthylate de sodium dans le THF pour donner le dérivé 17. Une réaction de 35
déoxygenation selon Barton sur le dérivé 2'-thiocarbonylé de 17 conduit alors au dérivé 9, identique à celui obtenu dans la première voie de synthèse.

Pour illustrer la présente invention, la préparation (selon la première voie de synthèse) et la caractérisation de la 2'-3'-didéoxy- β -L-uridine (β -L-DDU), 10a) et celle de la 2', 3'-didéoxy-5-fluoro- β -L-uridine (β -L-5-fluoro-DDU), 10b) sont décrites dans les exemples qui vont suivre.

5 Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel B est la cytosine, on peut selon la présente invention préparer un composé de formule (I) où B est l'uracile, puis transformer le dérivé d'uridine en dérivé de cytidine en transformant l'uracile en cytosine.

10 Les conditions expérimentales sont indiquées au Schéma II qui représente la transformation de la β -L-DDU et la β -L-5-fluoro-DDU. Ces deux composés ont été respectivement transformés (Schéma II) en 2', 3'-didéoxy- β -L-cytidine (β -L-DDC, 21a) et en 2', 3'-didéoxy- β -L-5-fluoro-cytidine (β -L-5-fluoro-DDC, 21b).

15 La β -L-DDU (10a) et la β -L-5-FDDU (10b) sont sélectivement acétylées en position 5' pour donner les composés 18a, b. Ces derniers sont convertis en leurs dérivés thioamides correspondants 19a, b par traitement avec le réactif de Lawesson aux reflux dans le dichloroéthane selon un procédé précédemment développé en série D de l'uridine (J.E. Starrett, Jr., D.R. Tortolani, D.C. Baker, M.T. Omar, A.K. Hebbler, J.A. Wos, J.C. Martin et M.M. Mansuri, Nucleosides Nucleotides, 9, 885 (1990)). Les composés 19a, b sont traités avec de l'ammoniac dans le méthanol soit à température ambiante, soit à 100°C pour conduire, respectivement, à la 2', 3'-didéoxy- β -L-4-thiouridine 20a et à son dérivé 5-fluoré 20b, ainsi qu'à la β -L-DDC (21a) et à la β -L-5-FDDC (21b) recherchées.

25 Alors que les isomères L sont considérés comme moins toxiques que les isomères D, car ils ne provoquent pas, semble-t-il, les mêmes mutations sur la reverse transcriptase, les résultats négatifs observés dans l'art antérieur, en ce qui concerne l'activité antivirale des composés du type 2', 3'-L-didéoxynucléosides (absence d'activité ou faible activité) pourraient être liés à un défaut de stéréospécificité.

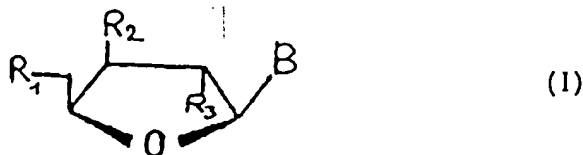
30 En effet, la β -L-DCC (21a) et la β -L-5-FDDC (21b) obtenues selon la présente invention ont été évaluées contre le VIH en cultures cellulaires (voir exemples ci-après) sur lesquelles ces deux molécules se sont révélées actives, avec notamment une très forte activité antivirale pour la β -L-5-FDDC.

En outre, la 2', 3'-didéoxy- β -L-5-fluoro-cytidine apparaît active sur des souches résistantes à l'AZT et à la névirapine, cette dernière faisant actuellement l'objet d'essais cliniques.

Les composés, dans lesquels l'un de R_2 ou R_3 est OH et l'autre est H, peuvent constituer des composés intermédiaires utiles dans la synthèse des dérivés 2', 3' didéoxy- β -L- nucléosides diversement substitués sur le sucre, notamment par des groupes N_3 , F ou NH_2 .

En particulier, les composés 2'-déoxy de configuration "threo" (voir en particulier Schéma I, les composés 7) et les composés 3'-déoxy de configuration "erythro" (voir en particulier Schéma I, les composés 16 par désoxygénation de leur hydroxyle conduisent aux β -L-2', 3'-didéoxynucléosides.

La présente invention a également pour objet des composés stéréoisomères β -L-pentofuranonucléosides stéréochimiquement purs répondant à la formule suivante



dans laquelle

- R_1 et B ont les significations données ci-dessus, et soit R_2 représente OH et R_3 représente H, soit R_2 représente H et R_3 représente OH.

En effet, les composés β -L-pentofuranonucléosides décrits dans la littérature comportent toujours une configuration inverse 3' ribo au lieu de 3' xylo comme selon la présente invention. Et il n'existe aucun exemple décrit dans la littérature de composés de formule (I) avec $R_2 = H$ et $R_3 = OH$.

On cite en particulier les composés pour lesquels B représente l'uracile, la 5-fluoro-uracile, l'hypoxanthine, la 5-fluorocytosine la guanine ou l'adénine.

La présente invention a également pour objet des composés 2', 3' didéoxy β -L pentofuranonucléosides de formule (I) ci-dessus dans laquelle

. R₁ représente OH

. R₂ et R₃ représentent H et

5 . B représente l'uracile, la guanine, l'hypoxanthine, la 5 fluorouracile, la 5 fluorocytosine.

La présente invention a plus particulièrement pour objet un composé choisi parmi la β -L-ddU, β -L-5 fluoro-ddU, β -L-5-fluoro ddC.

Enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation des composés
10 selon l'invention à titre de médicament. Il peut s'agir, selon les cas, d'agents antibiotiques, antitumoraux ou d'agents anti-viraux, notamment anti-VIH. En particulier, en ce qui concerne les composés 2',3' didéoxynucléosides selon l'invention, ceux-ci sont plus particulièrement utiles comme agent anti-viral.

15 La présente invention a notamment pour objet l'application thérapeutique en chimiothérapie antirétrovirale de la β -L-5-F-DDC, plus particulièrement comme agent anti-VIH.

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lumière des exemples qui vont suivre.

20 La Figure 1 représente le Schéma I.

La Figure 2 représente le Schéma II.

EXEMPLE 1 : Préparation du 1, 2-di-O-acétyl-3, 5-di-O-benzoyl-L-xylo-furanose (3)

25

Les modes opératoires et le matériel utilisés ont été décrits dans J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1943 (1992).

Le L-xylose a été acheté à Interchim, France.

30 Ce composé 3 est préparé en quatre étapes à partir du L-xylose sans purification des intermédiaires.

Selon le même protocole expérimental que décrit dans Gosselin et coll., Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques, PT4, L.B. Townsend and R.S. Tipan, eds, John Wiley and Sons, Inc., 1991, p. 41.

Le mélange monomérique de 3 a été obtenu sous forme d'un sirop jaune pâle et une recristallisation avec de l'éthanol a conduit à l'anomère α pure (Rdt 26%) point de fusion 104-107°C.

Données RMN (DMSO, d): δ 2,06 et 2,10 (2 s, H.3 chacun, 2 COCH₃), 4,50 (m, H₂, H₅, 5'), 4,85 (m, 1H, H.1), 5.54 (dd, 1H, H-2, J = 4.6 et 5.79Hz (t, 1H, H.3, J = 6,3 Hz)), (6,43 d, 1H, H.1, J = 4,6 Hz), 7,5 - 8.0 (m, 10H, 2 CO C₆H₅) ; $[\alpha]^{20}_D$ - 125,2°(C) 1,3 CHCl₃; spectre de masse : (FAB > 0 matrice d'alcool 3-nitrobenzylique) m/z 443 [M + H]⁺, 383 [383 [M - CH₃CO₂], 105 [C₆ H₅ C = O]

Cacl. pour C₂₂ H₂₂ O₉ (442.41) : C : 62.44 ; H : 5.01 -
Trouvé : C : 62.28 et H : 5.04.

EXEMPLE 2 : Préparation du 1 (2-O-Acétyl-3,5-di-O-benzoyl- β -L-xylo-furanosyl) Uracile (4)

A un mélange d'uracile (1.27 g ; 11,33 mmoles) et de sucre protégé (3) (5,0 g ; 11,30 mmoles), dans de l'acétonitrile anhydre (170 ml), on a ajouté successivement de l'hexaméthyl-disilazane (1,9 ml ; 9,01 mmoles), du triméthylchlorosilane (1,15 ml ; 9,06 mmoles) et du chlorure d'étain (IV) (1,59 ml ; 13,5 g mmoles). La solution limpide obtenue a été ajitée à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel a été concentré en un volume réduit, puis dilué avec du chloroforme (150 ml) puis lavé deux fois avec le même volume d'une solution d'hydrogénate de carbonate de sodium aqueux et finalement de l'eau. Les couches organiques ont été séchées sur du sulfate de sodium, filtré sur celite puis évaporé. Le produit obtenu a été purifié sur colonne de chromatographie de gel de silice [éluent : gradient de méthanol (0,4%) dans du chlorure de méthylène] pour donner le composé 4 pur (3,709, 66%).

CONDITIONS GENERALES ET INSTRUMENTATION MISES EN
OEUVRES : Elles sont identiques à celles rapportées par C. Périgaud, G.
Gosselin et J.-L. Imbach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1943 (1992).

5 **Exemple 3** : 2',3'-Dideoxy- β -L-uridine (β -L-DDU, **10a**).

1-(2-Deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)uracile (**7a**).

Une solution de 1-(3,5-di-O-benzoyl- β -L-xylofuranosyl)uracile (**6a**)
(1,4 g ; 3,21 mmol) dans du méthanol ammoniacal (préalablement
10 saturé à 10°C et hermétiquement fermé) (90 ml) est agitée durant deux
jours à température ambiante. La solution est évaporée plusieurs fois
avec du méthanol sous pression réduite. Le matériel brut obtenu est
dissous dans l'eau et la solution résultante est lavée plusieurs fois avec
du chloroforme. La phase aqueuse est évaporée et le résidu est
15 directement cristallisé dans le méthanol pour donner 0,6 g (rendement
82 %) de **7a** pur : F : 165-167°C ; RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm = 11,23
(s, 1H, 3-NH), 7,92 (d, 1H H-6 ; J = 8,1 Hz), 6,04 (dd, 1H, H-1' ; J = 2,0
et 8,3 Hz), 5,26 (d, 1H, H-5' ; J = 8,1 Hz), 5,26 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,2 Hz),
4,69 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,3 Hz), 4,20 (m, 1H, H-3'), 3,81 (m, 1H, H-4'),
20 3,80-3,60 (m, 2H, H-5' et 5"), 2,6-2,5 (m, 1H, H-2', partiellement
obscurci par DMSO-d₆), 1,85 (dd, 1H, H-2" ; J = 2,0 et 14,7 Hz) ;
spectres de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v):FAB>0
321 [M+glycérol+H]⁺, 229 [M+H]⁺, 117 [s]⁺ et 113 [BH₂]⁺ ; FAB<0 227
[M-H]⁻.

25 Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₂O₅ (M = 228,21) : C 47,36 ; H 5,30 ; N
12,28. Trouvé : C 47,45 ; H 5,46 ; N 12,12.

1-(5-O-Tertibutyldiphenylsilyl-2-deoxy- β -L-threo-pentofurano-
syl)uracile (**8a**).

30 A une solution de **7a** (0,6 g ; 2,63 mmol) dans de la pyridine
anhydre (8 ml) on ajoute du chlorure de tertibutyldiphenylsilane (0,9
ml ; 3,50 mmol). La solution est agitée durant 4 h à température
ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'eau et
du dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée

successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant : gradient par
5 étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 1,2 g (98 %) de **8a** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,26 (s, 1H, 3-NH), 7,78 (d, 1H, H-6 ; J = 8,2 Hz), 7,65-7,35 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 6,09 (dd, 1H, H-1' ; J = 1,9 et 6,4 Hz), 5,55 (d, 1H, H-5 ; J = 8,2 Hz), 5,30 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,1 Hz), 4,25 (m, H, H-3'), 4,05-3,95 (m, 2H, H-4' et 5'), 3,85-3,80 (m, 1H, H-5''), 2,6-2,5 (m, 1H, H-2' partiellement
10 obscurci par DMSO-*d*₅), 1,85 (dd, 1H, H-2'' ; J = 1,9 et 16,5 Hz), 0,93 (s, 9H, (CH₃)₃C) ; spectre de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) FAB<0 465 [M-H]⁻ et 111 [B]⁻.

15 5'-O-Tertiobutyldiphenylsilyl-2',3'-dideoxy- β -L-uridine (**9a**).

A une solution de **8a** (1,1 g ; 2,36 mmol) dans de l'acetonitrile anhydre (66 ml) on ajoute du O-phenylchlorothionoformate (0,68 ml ; 5,02 mmol) et de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (2,64 g ; 21,6 mmol). La solution est agitée durant une nuit à température ambiante
20 puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Du dichlorométhane et de l'eau sont ajoutés. La phase organique est séparée, puis successivement lavée avec une solution aqueuse refroidie 0,5 M d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau avant
25 d'être séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu (1,9 g) est dissous dans du dioxane anhydre, la solution résultante est évaporée sous pression réduite, et cette opération est répétée trois fois pour conduire au dérivé thlocarbonate brut. Ce dernier est dissous dans du dioxane (28 ml) et traité avec de l'hydruure de tributyletain (1,57 ml ; 5,83 mmol) et de l' α,α' -azobisisobutyronitrile (AIBN) (0,12 g ; 0,73 mmol) à 90°C durant 2 h sous argon. Une quantité supplémentaire de Bu₃SnH (0,63 ml ; 2,3 mmol) et d'AIBN (50 mg ; 0,30 mmol) est
30 rajoutée, et le chauffage est poursuivi durant 30 min. Après évaporation du solvant, du dichlorométhane et de l'eau sont rajoutés. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec.
35 Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant :

gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 0,54 g (rendement 51 %) de **9a** pur qui cristallise dans l'éther éthylique : F = 145-147°C ; UV (EtOH 95) λ_{max} 264 nm, λ_{min} 235 nm ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,29 (s, 1H, 3-NH), 7,74 (d, 1H, H-6), 7,65-7,40 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 5,99 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,1 et 7,4 Hz), 5,21 (d, 1H, H-5 ; J = 8,1 Hz), 4,15-4,00 (m, 1H, H-4'), 3,94 (dd, 1H, H-5' ; J = 3,0 et 11,3 Hz), 3,75 (dd, 1H, H-5'' ; J = 4,0 et 11,3 Hz), 2,45-2,20 (m, 1H, H-4'), 2,10-1,85 (m, 3H, H-2'', 3' et 3''), 0,99 [s, 9H, (CH₃)₃C] ; spectre de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) FAB>0 451 [M+H]⁺, 339 [s]⁺ et 113 [BH₂]⁺.

2',3'-Dideoxy- β -L-uridine (β -L-ddU : **10a**).

Le composé **9a** (0,25 g : 0,55 mmol) est dissous dans du tetrahydrofurane (1,1 ml) et une solution 1,1 M de fluorure de tetra-*n*-butylammonium dans le THF (0,55 ml) est ajoutée. La solution est agitée durant 2 h à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. Du dichlorométhane et de l'eau sont rajoutés, la phase aqueuse est évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] pour donner 41 mg (rendement 35 %) de **10a** pur qui cristallise dans le dichlorométhane : F = 120-121°C ; UV (EtOH 95) max 262 nm, λ_{min} 231 nm ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,24 (s, 1H, 3-NH), 7,93 (d, 1H, H-6 ; J = 8,1 Hz), 5,93 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,4 et 6,7 Hz), 5,57 (d, 1H, H-5 ; J = 8,1 Hz), 5,02 (triplet mal résolu, 1H, OH-5'), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,70-3,40 [m, 2H, H-5' et 5'' ; après échange D₂O : 3,63 ppm (dd, 1H, H-5' ; J = 3,4 et 12,1 Hz) et 3,49 (dd, 1H, H-5'' ; J = 4,0 et 12,1 Hz), 2,35-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,0-1,65 (m, 3H, H-2'', 3' et 3'') ; spectres de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) : FAB>0 425 [2M+H]⁺, 213 [M + H]⁺, 113 [BH₂]⁺ et 101 [s]⁺ ; FAB<0 211 [M-H]⁻ et 111 [B]⁻.

Exemple 4 : 2',3'-Dideoxy- β -L-5-fluorouridine (β -L-5-FDDU, **10b**)

1-(2-Deoxy- β -L-*threo*-pentofuranosyl)-5-fluorouracile (**7b**).

Une solution de 1-(3,5-di-O-benzoyl-2-deoxy- β -L-xylofuranosyl)-5-fluorouracile (**6b**) (0,25 g, 0,55 mmol) dans du méthanol ammoniacal

(25 ml) est agitée durant une nuit à température ambiante. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est évaporé plusieurs fois avec du méthanol. Le matériel brut obtenu est dissous dans de l'eau et la solution résultante est lavée plusieurs fois avec du chloroforme. La phase aqueuse est évaporée et le résidu est directement cristallisé dans le méthanol pour donner 115 mg (rendement 85 %) de **7b** pur : F = 198-200°C ; UV (EtOH 95) λ_{max} 267 nm (ϵ , 8500), λ_{min} 233 nm (ϵ , 2100) ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm = 11,79 (s, 1H, 3-NH), 8,16 (d, 1H, H-6 ; J = 7,4 Hz), 6,05 (dd, 1H, H-1' ; J = 1,8 et 6,5 Hz), 5,38 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,3 Hz), 4,73 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,4 Hz), 4,30-4,20 (m, 1H, H-3'), 3,85-3,60 (m, 3H, H-4',5' et 5''), 2,60-2,50 (m, 1H, H-2' partiellement obscurci par DMSO-*d*₅), 1,90 (dd, 1H H-2'' ; J = 1,8 et 14,7 Hz) ; spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50:50, v/v) : FAB>0 339 [M+glycerol+H]⁺, 247 [M+H]⁺, 131 [BH₂]⁺ et 115 [s]⁺ ; FAB<0 245 [M-H]⁻ et 129 [B]⁻.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁N₂O₅F (M = 246,20) : C 43,90 ; H 4,51 ; N 11,38 ; F 7,72. Trouvé : C 43,60 ; H 4,57 ; N 11,22 ; F 7,40.

1-(5-O-Monomethoxytrityl-2-deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)-5-fluorouracile (**8b**).

A une solution de **7b** (1,30 g ; 5,28 mmol) dans de la pyridine anhydre (60 ml), on ajoute du 4-methoxytriphenylchloromethane (1,96 g ; 6,35 mmol). La solution est agitée durant 48 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 2,6 g (rendement 95 %) de **8b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,82 (s, 1H, 3-NH), 7,92 (d, 1H, H-6 ; J = 7,3 Hz), 7,5-6,8 (m, 14H, mMTTr), 6,11 (d, 1H, H-1' ; J = 7,9 Hz), 5,35 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,1 Hz), 4,20-4,15 (m, 1H, H-3'), 4,15-4,10 (m, 1H, H-4'), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3,10 (m, 2H, H-5' et 5''), 2,60-2,45 (m, 1H, H-2' partiellement obscurci par DMSO-*d*₅), 1,90 (d, 1H, H-2'' ; J = 14,7 Hz) ; spectre de masse (matrice :

glycérol-thioglycérol, 50:50,(v/v) : FAB<0 1553 [3M-H]⁻, 1035 [2M-H]⁻, 517 [M-H]⁻, 245 [M-monomethoxytrityl]⁻ et 129 [B]⁻.

5'-O-Monomethoxytrityl-2',3'-dideoxy-β-L-5-fluorouridine (**9b**).

5 Ce composé est préparé selon un procédé analogue à celui employé lors de la synthèse de **9a**. Ainsi, **8b** (2.8 g ; 5,40 mmol) est mis en réaction avec du O-phenyl chlorothionoformate (1.5 ml ; 11,08 mmol) et de la DMAP (5,97 g, 48,85 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (250 ml) pour donner, après traitement, un résidu qui est traité par du Bu₃SnH (3,75 ml ; 13,93 mmol) et de l'AIBN (0,28 g ; 1,70 mmol) dans du dioxane (95 ml) durant 2 h sous argon. Après traitement, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant : gradient par étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 1,6 g (rendement 59 % de **9b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,84 (s, 1H, 3-NH), 7,90 (d, 1H, H-6 ; J = 6,8 Hz), 7,50-6,80 (m, 14 H, mMTTr), 5,95 (d, 1H, H-1' ; J = 5,9 Hz), 4,20-4,10 (m, 1H, H-4'), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3,15 (m, 2H, H-5' et 5" partiellement obscurci par H₂O), 2,40-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,20-1,85 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ; spectre de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v) : FAB<0 1003 [2M-H]⁻, 501 [M-H]⁻, 229 [M-monomethoxytrityl]⁻, 129 [B].

2',3'-Dideoxy-β-L-5-fluorouridine (β-L-5-FDDU : **10b**).

25 Le composé **9b** (1,6 g ; 3,18 mmol) est dissous dans de l'acide acétique aqueux à 80 % et la solution est agitée à température ambiante durant 2 h. Après évaporation des solvants, le résidu est coévaporé plusieurs fois avec un mélange toluène-méthanol. Une chromatographie sur colonne de gel de silice [éluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] conduit à 0,6 g (rendement 82 %) de **10b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,76 (s, 1H, 3-NH), 8,38 (d, 1H, H-6 ; J = 7,5 Hz), 5,89 (dd, 1H, H-1' ; J = 2,0 et 4,0 Hz), 5,20 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,0 Hz); 4,10-4,00 (m, 1H, H-4'), 3,80-3,65 [m, 1H, H-5' ; après échange D₂O : 3,69 ppm, dd, J = 2,8 et 12,3 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5" ; après échange D₂O : 3,50 ppm, dd, J = 3,3 et 12,3 Hz], 2,35-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,10-1,80 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ;

spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v) : FAB>0 231 [M+H]⁺, 131 [BH₂]⁺, 101 [s]⁺ ; FAB<0 229 [M-H]⁻, [B]⁻.

Exemple 5 : 2',3'-Dideoxy-b-L-cytidine (β -L-DDC, 21a).

5 A une solution de β -L-DDU (10a) (0,4 g ; 1,88 mmol) dans de la pyridine anhydre (6 ml) on ajoute à 0°C de l'anhydride acétique (0,27 ml ; 2,9 mmol) et le mélange réactionnel est agité 1 h à 0°C, puis 5 h à température ambiante. On rajoute ensuite de l'eau glacée et l'on extrait
10 deux fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, coévaporée plusieurs fois avec du toluène et évaporée à sec pour conduire à 0,55 g d'un résidu correspondant à la 5'-O-acétyl β -L-DDU (18a) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans l'étape suivante. A une solution du résidu dans du dichlorethane anhydre (49 ml) on ajoute le réactif de Lawesson
15 (Aldrich, Art. 22,743-9 ; 0,64 g ; 1,6 mmol) et le mélange est porté à reflux sous argon durant 2 h. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-1 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,55 g de 5'-O-acétyl- β -L-4-thiouridine (19a) suffisamment pure (ccm) pour
20 être directement utilisée dans la dernière étape. Le résidu est dissous dans du méthanol ammoniacal (11 ml), et la solution est chauffée à 100°C pendant 3 h dans un autoclave. Le mélange est refroidi, évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-12 %) dans le
25 dichlorométhane] pour donner 0,33 g (rendement 83 %) de β -L-DDC (21a) pure qui cristallise dans l'éthanol : F = 220-222 °C ; UV (EtOH 95) max 273 nm, λ_{\min} 252 nm ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm = 7,89 (d, 1H, H-6 ; J = 7,4 Hz), 7,15-6,95 (d large, 2H, NH₂), 5,91 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,0 et 6,5 Hz), 5,66 (d, 1H, H-5 ; J = 7,4 Hz), 4,99 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,2 Hz), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,60-3,70 [m, 1H, H-5' ; après échange
30 D₂O : dd, 3,64 ppm, J = 3,6 et 12,0 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5" ; après échange D₂O : dd, 3,50 ppm, J = 4,1 et 12,0 Hz], 2,30-2,15 (m, 1H, H-2'), 1,9-1,65 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ; [α]_D²⁰ -103,6 (c 0,8, méthanol) ; spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v) : FAB>0 423 [2M+H]⁺, 304 [M+glycérol+H]⁺, 212 [M+H]⁺, 112 [BH₂]⁺, 101 [s]⁺ ;
35 FAB<0 210 [M-H]⁻.

Anal. Calculé pour $C_9H_{13}N_3O_3$ ($M = 211,21$) : C 51,18 ; H 6,20 ; N 19,89. Trouvé : C 51,34 ; H 6,25 ; N 20,12.

Exemple 6 : 2',3'-Dideoxy- β -L-5-fluorocytidine (β -L-5-FDDC, **21b)**

5 A une solution de β -L-5-FDDU (**10b**) (0,55 g ; 2,39 mmol) dans de la pyridine anhydre (10 ml) on ajoute à 0°C de l'anhydride acétique (0,34 ml ; 3,60 mmol) et le mélange réactionnel est agité 1 h à 0 °C puis 3 h à température ambiante. Une quantité supplémentaire d'anhydride acétique (0,22 ml ; 2,33 mmol) est rajoutée et l'agitation est poursuivie
10 pendant 3 h à température ambiante. On rajoute ensuite de l'eau glacée et l'on extrait deux fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, coévaporée plusieurs fois avec du toluène, et évaporée à sec pour conduire à 0,67 g d'un résidu correspondant à la 5'-O-acetyl- β -L-5-FDDU (**18b**) suffisamment pure (ccm)
15 (ccm) pour être directement utilisée dans l'étape suivante. A une solution du résidu dans du dichloroéthane anhydre (67 ml) on ajoute le réactif de Lawesson (0,60 g ; 1,48 mmol) et le mélange est porté au reflux sous argon. Deux quantités supplémentaires de réactif de Lawesson sont rajoutées, respectivement après 2 h (0,41 g ; 1,01 mmol)
20 et 3 h (0,20 g ; 0,49 mmol) de reflux. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,48 g de 5'-O-acetyl- β -L-5-fluoro-4-thiouridine (**19b**) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans la dernière
25 étape. Le résidu est dissous dans du méthanol ammoniacal (12 ml) et la solution est chauffée à 100°C pendant 3 h 30 dans un autoclave. Le mélange est refroidi, évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-8 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,27 g (rendement 51 %) de β -L-5-FDDC (**21b**) pure qui cristallise dans l'acétate d'éthyle : F = 158-160°C ; UV (EtOH 95) λ_{max} 281 nm (ϵ , 8400) et 237 nm (ϵ , 8500);
30 min 260 nm (ϵ , 5700) et 225 nm (ϵ , 7800) ; RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,28 (d, 1H, H-6 ; J = 7,4 Hz), 7,7-7,4 (d large, 2H, NH_2), 5,83 (dd mal résolu, 1H, H-1'), 5,16 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,1 Hz), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,8-3,70 [m, 1H, H-5' ; après échange D_2O : dd, 3,71 ppm, J = 2,7 et
35 12,3 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5" ; après échange D_2O : dd, 3,52 ppm ;

$J = 3,3$ et $12,3$ Hz], 2,35-2,15 (m, 1H, H-2'), 1,95-1,75 (m, 3H, H-2'', 3' et 3'') ; $[\alpha]_D^{20} -80,0$ (-c 1,0, DMSO) ; spectres de masse (matrice : alcool 3-nitrobenzylque) FAB>0 230 $[M+H]^+$; 130 $[BH_2]^+$ et 101 $[s]^+$; FAB<0 228 $[M-H]^-$.

5 *Anal.* Calculé pour $C_9H_{12}N_3FO_3$ ($M = 229,21$) : C 47,16 ; H 5,28 ; N 18,33, F 8,29. Trouvé : C 46,90 ; H 5,28 ; N 18,07 ; F 8,17.

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques montrant leur intérêt dans le traitement de maladies virales.

Evaluation de l'activité anti VIH 1 sur diverses lignées cellulaires.

5 VIH = virus de l'immunodéficience humaine.

La réplication du VIH-1 (isolat LAI) dans les lignées cellulaires est mesurée par un dosage de la reverse transcriptase (RTase) dans le surnageant de culture après 5 jours d'infection. Cette activité traduit la présence de virus libéré par les cellules. Après l'adsorption du virus, les composés testés sont ajoutés à différentes concentrations

10 dans le milieu de culture.

L'activité antivirale est exprimée par la concentration la plus faible de composé qui diminue la production de RTase d'au moins 50 % (ED₅₀).

15 L'effet toxique sur les cellules non infectées est apprécié par une réaction colorimétrique basée sur la capacité des cellules vivantes à réduire le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltetrazolium en formazan après 5 jours d'incubation en présence de différentes concentrations des composés. Les résultats sont exprimés par la concentration la plus faible de composé qui provoque une inhibition d'au moins 50 % de la formation de formazan (CD₅₀).

20 La β-L-DDC (21a) et plus encore la β-L-5FDDC (21b) ont une ED₅₀ marquée sur le VIH-1 et le VIH-2 comme indiqué ci-après

Composés :		21a	21b	AZT	DDC
25	CEM-SS/VIH-1 LAI	ED ₅₀ 3 10 ⁻⁷ M	3.8 10 ⁻⁸ M	2.5 10 ⁻⁹ M	3.5 10 ⁻⁸ M
		CD ₅₀ 8.3 10 ⁻⁵ M	9 10 ⁻⁵ M	> 10 ⁻⁴ M	6 10 ⁻⁵ M
	PBM/VIH 1 III B	ED ₅₀ 3.5 10 ⁻⁷ M	3 10 ⁻⁸ M	1.1 10 ⁻⁹ M	4 10 ⁻⁸ M
		CD ₅₀ 10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M	7 10 ⁻⁵ M	7 10 ⁻⁵ M
30	PBMC/VIH-2 D 194	ED ₅₀ 3.5 10 ⁻⁸ M	4.5 10 ⁻⁸ M	1 10 ⁻⁹ M	2 10 ⁻⁹ M
		CD ₅₀ 10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M	8 10 ⁻⁵ M	2.5 10 ⁻⁵ M

De plus cette activité anti VIH-1 est confirmée sur diverses autres lignées cellulaires :
MT-4 (ED₅₀ : 21a $1.5 \cdot 10^{-5}$ M, 21b $2.4 \cdot 10^{-6}$ M; Ref: AZT $2.7 \cdot 10^{-8}$ M, DDC $2.5 \cdot 10^{-6}$ M)
U 937 (ED₅₀ : 21a $1.5 \cdot 10^{-7}$ M, 21b $4.2 \cdot 10^{-10}$ M; Ref: AZT $4 \cdot 10^{-10}$ M, DDC $3.8 \cdot 10^{-10}$ M)
CEM TK⁺ (ED₅₀ : 21a $9.5 \cdot 10^{-8}$ M, 21b $9.5 \cdot 10^{-8}$ M; Ref: AZT $> 10^{-4}$ M, DDC $2.5 \cdot 10^{-6}$ M)

5

Enfin ces composés présentent aussi une activité anti VIH-1 sur les lignées résistantes à l'AZT et à la Nevirapine

CEM-SS/VIH-1 Nevirapine résistant (ED₅₀ : 21a 10^{-6} M, 21b $7.2 \cdot 10^{-7}$ M ;
Ref: AZT $7.5 \cdot 10^{-6}$ M, DDC $1.2 \cdot 10^{-7}$ M)

MT2/VIH-1 AZT résistant (Larder) (ED₅₀ : 21a $3.5 \cdot 10^{-7}$ M, 21b $2 \cdot 10^{-7}$ M ;
10 Ref: AZT $7 \cdot 10^{-6}$ M, DDC $2.2 \cdot 10^{-7}$ M)

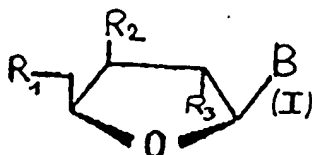
Légende Figure 1

Schéma I : Bases = purines ou pyrimidines, éventuellement convenablement protégées ; R = Benzoyl (Bz), acétyl (Ac), monométhoxytrityl (MTTr), ou tertibutyldiphenylsilyl

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-
didéoxy-β-L-pentofuranocléosides de formule I:

5



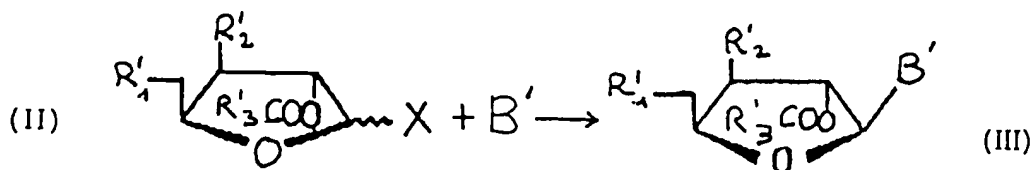
10 dans laquelle

- B représente une base purique ou pyrimidique;
- R₁ représente OH;
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre H ou OH;
- l'un au moins de R₂ et R₃ représente H,

15 caractérisé en ce que on réalise les étapes suivantes:

- 1) on condense un composé de formule (II) avec la base B pour obtenir le composé de formule (III) suivant le schéma:

20

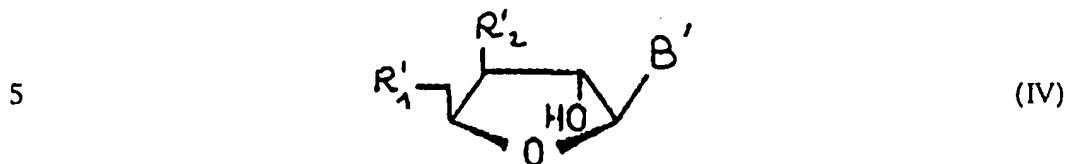


25 formules (II) et (III) dans lesquelles

- R'₁ et R'₂ ont les significations données pour R₁ et R₂ excepté que quand R₁ et R₂ représentent OH, ledit groupe OH est protégé par un groupe protecteur tel qu'un groupe acyle, benzoyle, benzyle ou silyle,
- R'₃ représente un groupe alkyl en C₁ à C₅ ou un radical phényl, éventuellement substitués,
- X est un groupe partant tel que Cl, Br, I ou un groupe acyloxy ou alkoxy en C₁ à C₅,
- B' est une base purique ou pyrimidique B éventuellement convenablement protégée,

30

- 2) on élimine le groupe R'_3 CO en position 2' par déacétylation de manière à obtenir un groupe OH et un composé de formule



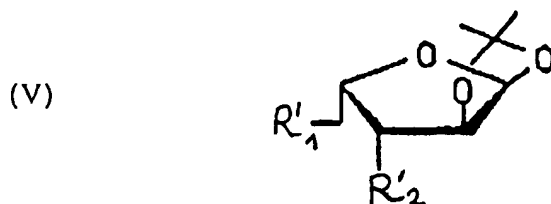
- 3) éventuellement, on élimine le groupe OH en position 2', et
 4) on déprotège, le cas échéant, les groupes R'_1 et R'_2 et la base B' de
 10 manière à obtenir les composés de formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans les composés (II) et (III), R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 , de préférence CH_3 .

15

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que on prépare le composé (II) di-O-acétylé en position 1, 2, dans lequel X et R'_3 COO représentent un groupe O-acétyle; par acétolyse du composé 1, 2 isopropylidène-L-xylofurannose de formule (V)

20



25

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R'_2 et R'_3 COO sont différents, en particulier R'_2 est un groupe O-benzoyl et R'_3 est un groupe alkyle.

30

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on prépare les composés de formule (I) où R_2 et R_3 représentent H ou OH.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que B représente l'une des bases adénine, guanine, hypoxanthine, uracile, thymine ou cytosine, ces bases pouvant être substituées notamment par un halogène en position 5 pour la cytosine et l'uracile.

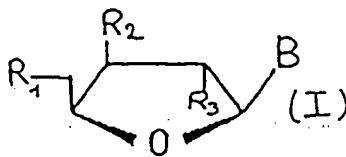
5

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) où B est la cytosine selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en que on prépare un composé de formule (I) dans lequel B est l'uracile selon le procédé des revendications 1 à 6 et l'on transforme le dérivé d'uridine en dérivé de cytidine en transformant l'uracile en cytosine.

10

8. Composés stéréoisomères β -L-pentofuranonucléosides répondant à la formule suivante

15



20 dans laquelle

- B a la signification donnée dans l'une des revendications 1 et 6, R_1 représente OH et,
 - soit R_2 représente OH et R_3 représente H,
 - soit R_2 représente H et R_3 représente OH.

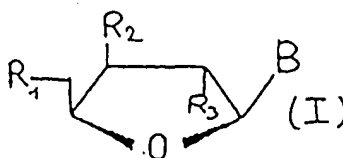
25

9. Composés selon la revendication 7 caractérisé en ce que B représente l'uracile, la 5-fluoro-uracile, l'hypoxanthine, la 5-fluorocytosine, la guanine ou l'adénine.

30

10. Composés stéréoisomères 2', 3' - didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides répondant à la formule (I)

35



dans laquelle :

. R₁ représente OH

. R₂ et R₃ représentent H et

5 . B représente l'uracile, la guanine, l'hypoxanthine, la b fluorocytosine, la fluorocytosine.

11. Composé selon la revendication 10 choisi parmi la β -L-ddU, β -L-5 fluoro-ddU, β -L-5-fluoro ddC.

10 12. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament.

13. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament anti-viral.

15

14. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament anti-viral utile pour le traitement du SIDA.

20 15. Utilisation de la β -L-5-fluoro ddC selon la revendication 14 à titre d'agent antiviral.

16. Utilisation de la β -L-5 fluoro ddC selon la revendication 15 comme agent anti-VIH.

2 / 2

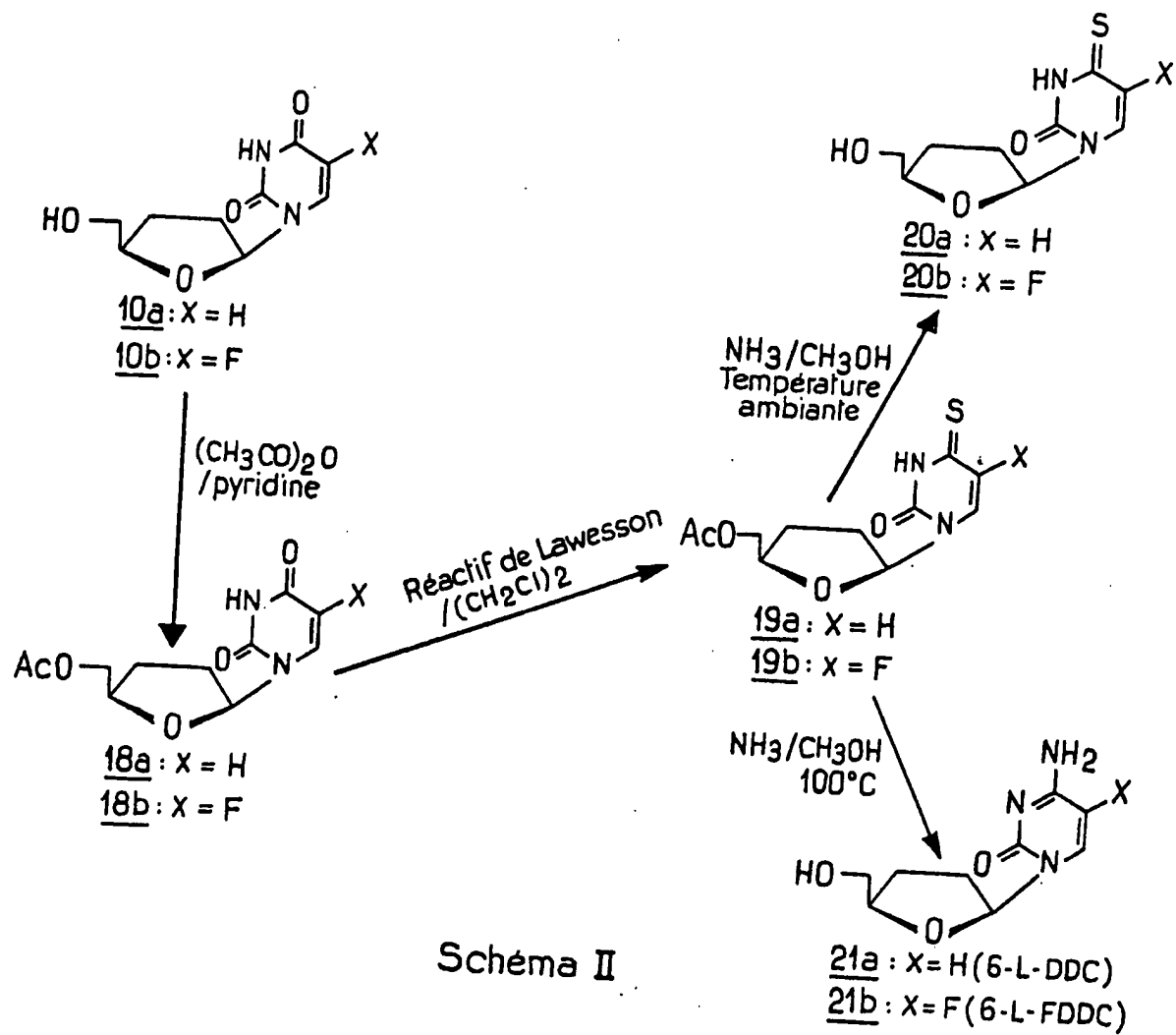


Schéma II

FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: International Application No

PCT/FR 94/01066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H19/04 A61K31/70 C07D405/04 C07D473/00 A61K31/505
A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>NUCLEIC ACIDS RESEARCH., vol.19, no.15, 1991, ARLINGTON, VIRGINIA US pages 4067 - 4074 U.ASSELINE ET AL. 'Synthesis and Physicochemical Properties of Oligonucleotides built with either alpha-L or beta-L Nucleotides Units and Covalently Linked to an Acridine Derivative.' see page 4068, column 2, line 8 - page 4069, column 1, line 31 --- -/--</p>	1,8-10, 12-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 1994

Date of mailing of the international search report

16. 11. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 94/01066

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.22, 1992, WASHINGTON US pages 4214 - 4220 S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document ---	1,8,9, 12-16
X	WO,A,92 08727 (CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE) 29 May 1992 see the whole document ---	1,8, 12-16
X	EP,A,0 352 248 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 24 January 1990 cited in the application see the whole document ---	8,12-16
X	EP,A,0 285 884 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 12 October 1988 cited in the application see the whole document ---	1,8-10, 12-16
A	WO,A,92 06102 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 16 April 1992 see the whole document ---	1,8,12
A	US,A,3 553 192 (K.K.GAURI ET AL.) 5 January 1971 see the whole document ---	1,8
A	US,A,3 116 282 (J.H.HUNTER ET AL.) see the whole document ---	1,8
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.53, no.20, 1988, EASTON US pages 4780 - 4786 M.OKABE ET AL. 'Synthesis of the Dideoxynucleosides ddC and CNT from Glutamic Acid, Ribonolactone, and Pyrimidine Bases.' cited in the application see the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/01066

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9208727	29-05-92	AU-A- 8923291	11-06-92
EP-A-0352248	24-01-90	AU-A- 3978689 WO-A- 9001036	19-02-90 08-02-90
EP-A-0285884	12-10-88	AU-B- 610865 AU-A- 1327788 AU-A- 7134991 JP-A- 64000098	30-05-91 29-09-88 23-05-91 05-01-89
WO-A-9206102	16-04-92	AU-A- 8641091 CA-A- 2093020 EP-A- 0554274 JP-T- 6501261	28-04-92 03-04-92 11-08-93 10-02-94
US-A-3553192	05-01-71	NONE	
US-A-3116282		NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Der. : Internationale No
 PCT/FR 94/01066

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

 CIB 6 C07H19/04 A61K31/70 C07D405/04 C07D473/00 A61K31/505
 A61K31/52

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07H C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	NUCLEIC ACIDS RESEARCH., vol.19, no.15, 1991, ARLINGTON, VIRGINIA US pages 4067 - 4074 U.ASSELINE ET AL. 'Synthesis and Physicochemical Properties of Oligonucleotides built with either alpha-L or beta-L Nucleotides Units and Covalently Linked to an Acridine Derivative.' voir page 4068, colonne 2, ligne 8 - page 4069, colonne 1, ligne 31 --- -/--	1,8-10, 12-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 Novembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16. 11. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.35, no.22, 1992, WASHINGTON US pages 4214 - 4220 S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cité dans la demande voir le document en entier ---	1,8,9, 12-16
X	WO,A,92 08727 (CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE) 29 Mai 1992 voir le document en entier ---	1,8, 12-16
X	EP,A,0 352 248 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 24 Janvier 1990 cité dans la demande voir le document en entier ---	8,12-16
X	EP,A,0 285 884 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 12 Octobre 1988 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,8-10, 12-16
A	WO,A,92 06102 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 16 Avril 1992 voir le document en entier ---	1,8,12
A	US,A,3 553 192 (K.K.GAURI ET AL.) 5 Janvier 1971 voir le document en entier ---	1,8
A	US,A,3 116 282 (J.H.HUNTER ET AL.) voir le document en entier ---	1,8
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.53, no.20, 1988, EASTON US pages 4780 - 4786 M.OKABE ET AL. 'Synthesis of the Dideoxynucleosides ddC and CNT from Glutamic Acid, Ribonolactone , and Pyrimidine Bases.' cité dans la demande voir le document en entier -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den : Internationale No

PCT/FR 94/01066

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9208727	29-05-92	AU-A- 8923291	11-06-92
EP-A-0352248	24-01-90	AU-A- 3978689 WO-A- 9001036	19-02-90 08-02-90
EP-A-0285884	12-10-88	AU-B- 610865 AU-A- 1327788 AU-A- 7134991 JP-A- 64000098	30-05-91 29-09-88 23-05-91 05-01-89
WO-A-9206102	16-04-92	AU-A- 8641091 CA-A- 2093020 EP-A- 0554274 JP-T- 6501261	28-04-92 03-04-92 11-08-93 10-02-94
US-A-3553192	05-01-71	AUCUN	
US-A-3116282		AUCUN	